ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS.

ÉTUDE

SUR LES

PRÉPARATIONS GALÉNIQUES DE L'OPIUM

INSCRITES AU CODEX DE 1866.

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

le samedi 29 décembre 1866

pour obtenir le titre de pharmacien de première classe

PAR

PAUL-ÉMILE BARRET

NÉ A TOURS (INDRE-ET-LOIRE)

Ex-interne en pharmacie de l'Hôpital général de Tours,
ex-préparateur de chimie à l'École de médecine et de pharmacie de Tours; Lauréat de la même École (médaille de bronze, 1859, médaille d'argent 1860);
interne en pharmacie des hôpitaux et hospices civils de Paris (médaille de bronze, choléra 1865-1866).

PARIS
IMPRIMERIE ADMINISTRATIVE ET DES CHEMINS DE FER DE PAUL DUPONT,
Rue de Grenelle-Saint-Honoré, nº 45.

1866

A Monsieur le professeur Chatin, hommage respectueux. (A. Barret)

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS.

ÉTUDE

SUR LES

PRÉPARATIONS GALÉNIQUES DE L'OPIUM

INSCRITES AU CODEX DE 1866.

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

pour obtenir le titre de pharmacien de première classe,

Le 29 décembre 1866.

Par Paul-Emile BARRET

Né à Tours (Indre-et-Loire),

Ex-interne en pharmacie de l'Hôpital général de Tours, ex-préparateur de chimie à l'École de médecine et de pharmacie de Tours; lauréat de la même École (médaille de bronze, 1859, médaille d'argent, 1860); interne en pharmacie des hôpitaux et hospices civils de Paris (médaille de bronze, choléra 1865-66).

PARIS,

IMPRIMERIE ET LIBRAIRIE ADMINISTRATIVES DE PAUL DUPONT,

Rue de Grenelle-Saint-Honoré, 45.

1866

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE.

ADMINISTRATEURS.

MM. BUSSY, Directeur.
GAULTIER DE CLAUBRY, Professeur titulaire,
A. MILNE EDWARDS, Professeur titulaire.

PROFESSEURS HONORAIRES.

MM. CAVENTOU.
GUIBOURT.

PROFESSEURS.

MM. BUSSY	Chimie inorganique.
BERTHELOT	Chimie organique.
LECANU	Pharmacie.
CHEVALLIER	Pharmacie.
N.	Histoire naturelle des médicaments.
CHATIN	Botanique.
A. MILNE EDWARDS	Zoologie.
GAULTIER DE CLAUBRY	Toxicologie.
BUIGNET	Physique.

PROFESSEURS DÉLÉGUÉS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE.

MM. WURTZ.
BAILLON.

AGRÉGÉS.

MM. LUTZ.
L. SOUBEIRAN.
RICHE.
BOUIS.

MM. GRASSI.
BAUDRIMONT.
DUCOM.

Examinateurs de la thèse : MM. CHATIN (président) ; BUIGNET, BAUDRIMONT.

NOTA. *L'École ne prend sous sa responsabilité aucune des opinions émises par les candidats.*

A MON PÈRE ET A MA MÈRE.

A TOUS MES PARENTS.

A M. PIERRE VIGIER,

Ex-préparateur de chimie à l'École polytechnique, ex-interne en pharmacie des hôpitaux de Paris, membre de la Société de pharmacie et de la Société chimique de Paris, mon maître en pharmacie.

Je suis heureux de saisir cette occasion de lui témoigner ma profonde reconnaissance pour toutes ses bontés à mon égard, et pour les utiles enseignements qu'il m'a donnés depuis cinq ans que je suis chez lui, temps durant lequel les meilleures relations ont fait naître entre nous la plus sincère amitié.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

M. BARNSBY,

Pharmacien en chef à l'Hôpital général de Tours.

M. CHATIN,

Chevalier de la Légion d'honneur, membre de l'Académie impériale de médecine, professeur de botanique à l'Ecole de pharmacie de Paris, pharmacien en chef de l'Hôtel-Dieu.

A MM. BRAME ET LE CLERC,

Mes professeurs à l'Ecole de Tours.

A M. LE DOCTEUR HORTELOUP,

Médecin de l'Hôtel-Dieu, officier de la Légion d'honneur.



L'opium officinal doit contenir au minimum
10 p. 0/0 morphine..... (Codex, 1866).

Je me suis surtout proposé, dans ce travail, d'étudier les deux questions suivantes :

1° Les médicaments opiacés contiennent-ils toute la morphine qui se trouvait dans l'opium employé ?

2° N'est il pas possible, avec un opium d'une richesse en morphine un peu inférieure ou supérieure à 10 p. 0/0 (de 8 à 12 p. 0/0, par exemple, ce qui est le cas le plus ordinaire des bons opiums commerciaux), de faire des préparations semblables à celles qu'on eût obtenues avec un opium titré exactement à 10 p. 0/0 ?

Voici la division que j'ai établie dans cette étude :

1er Chapitre : Histoire pharmaceutique de l'opium ;
2e Chapitre : Des causes de la quantité variable de morphine dans les opiums ;
3e Chapitre : De la morphimétrie ;
4e Chapitre : De l'état de la narcotine dans l'opium ;
5e Chapitre : Analyse des médicaments opiacés ; examen comparatif des doses de morphine qu'ils renferment ;
6e Chapitre : Modification à faire subir aux opiums qui ne contiennent pas exactement 10 p. 0/0 de morphine, avant de les faire servir à la préparation des médicaments.

Bien que ce travail soit au-dessus de mes forces, je n'ai pas craint de l'entreprendre, comptant sur la bienveillance de mes juges.

CHAPITRE PREMIER.

HISTOIRE PHARMACEUTIQUE DE L'OPIUM.

L'opium (οπος, suc) est le suc épaissi contenu dans les vaisseaux laticifères des capsules du pavot blanc, *papaver somniferum* (papavéracées ou polyandrie monogynie de Linnée.)

Cette substance est connue dès la plus haute antiquité, mais c'est à Dioscorides et à Pline que nous devons les premières connaissances exactes sur sa récolte et les préparations qu'on lui fait subir. Dioscorides l'appelait μυκων (pavot); Pline, le premier, se sert de l'expression *opium*. Il réserve le nom de *meconium* au produit qu'on obtient en exprimant la plante entière. Il avait bien jugé l'infériorité de cette préparation : « *meconium multum opio igniavior*. » Le *Diacodium* était encore moins bon : il le préparait en évaporant en consistance d'extrait une décoction de têtes de pavots additionnée de miel ; ce mellite, comme on le voit, avait quelque analogie avec notre ancien sirop diacode..

La plus vieille préparation opiacée que nous possédions est la *thériaque*; ses effets étaient alors merveilleux. On sait qu'Andromachus, médecin de Néron, la chanta en vers élégiaques; plus ou moins modifiée elle s'appelait : *Orviétan*, *opiat de Salomon*, *Requies Nicolay*, etc.....

C'est au XVIe siècle que *Paracelse* donna la formule de son fameux *laudanum* : c'était une précieuse préparation à plus d'un titre ; en effet, outre l'opium, le suc de corail, le magistère de perles, la quintescence d'or... en faisaient partie; cette formule, modifiée par Thomas Sydenham (médecin anglais né en 1624, mort en 1689), est celle que nous suivons encore de nos jours.

Vers cette époque, *Fracastor* fit connaître son *diascordium*, et *Alexandre de Tralles* donna la formule de la *masse de Cynoglosse*.

La composition chimique de l'opium resta inconnue jusqu'au commencement de ce siècle.

En 1690, *Lemery* le regardait comme un composé d'une partie spiritueuse et d'une résine grossière et terrestre.

C'est à peu près le langage de *Beaumé* dans sa *Pharmacie de* 1797. Ils connaissaient cependant la morphine à l'état impur sous le nom de *magisterium opii*.

Le premier alcaloïde extrait de l'opium est la *narcotine*. *Derosne* la trouve en 1803, en traitant par l'alcool bouillant le résidu que laisse l'extrait aqueux d'opium quand on le redissout dans l'eau distillée. Il appela les prismes aplatis nacrés qu'il obtint dans cette circonstance *sel de Derosne* ; ce ne fut qu'en 1817 que Robiquet démontra la nature basique de ce prétendu sel.

En 1805, *Sertuerner*, pharmacien allemand, découvre l'*acide méconique* en traitant le méconate de baryte par l'acide sulfurique ; il avait obtenu ce meconate en précipitant par le chlorure de barium une solution aqueuse d'opium privée de morphine par l'ammoniaque ; plus tard, Robiquet en fit l'étude complète.

En 1817, Sertuerner démontre la nature basique de la *morphine*. C'est à lui que revient la gloire de la découverte des alcaloïdes.

Dublanc, en 1826, entrevoit la *méconine*, substance neutre non azotée ; plus tard, *Couerbe* l'obtient pure.

La découverte de la *narcéine* date de 1832 ; elle est due à Pelletier, qui la trouva en évaporant une solution aqueuse d'opium débarrassée de sa morphine, de sa narcotine et de son acide méconique. La même année, ce chimiste trouva, dans quelques espèces d'opium, un autre alcaloïde, la *pseudo-morphine*, et indiqua l'existence de trois substances jouant le rôle d'acide, outre l'acide méconique :

1° La *résine* ($C^{16} H^{23} A^{2} O^{6}$);
2° L'*huile grasse acide* ($C^{6} H^{12} O$);
3° L'*acide brun extractif*.

Dans l'année 1833, Robiquet, en examinant le procédé de Roberston pour l'extraction de la morphine, découvre la *codéine*.

En 1835, Pelletier et Couerbe font l'étude de la *thébaine* ou *paramorphine*, alcaloïde obtenu pour la première fois par *Thiboumery*.

M. Merck, en 1850, isole la *papavérine* ; un peu plus tard ce même chimiste trouve dans un opium du Bengale la *porphyroxine*.

Voici encore deux autres alcaloïdes qui n'existent que dans certains opiums :

—L'*opianine*, découverte par *Kugler* dans un opium d'Egypte et étudiée par M. *Hinterberger* ;

— La *métamorphine*, entrevue par M. *Wittstein*.

A la liste des acides de l'opium, il faut ajouter l'acide sulfurique qui, avec l'acide méconique, sature presque toutes les bases. On sait que M. Dupuis, pharmacien à Paris, a obtenu des cristaux de sulfate de morphine par une évaporation spontanée d'une solution aqueuse d'opium. Cet acide manque dans quelques opiums, celui de Perse, par exemple.

M. Berthemot a trouvé quelquefois de l'acide acétique dans l'opium d'Egypte.

On trouve encore dans l'opium :

Du glucose, qui, d'après M. Magnes-Lahens, ferait partie constituante de ce produit ;

Du sulfate de chaux ;

Du méconate acide de chaux, dont la présence a été signalée pour la première fois par M. Guibourt, en janvier 1862.

Enfin, on ne peut nier l'existence d'un principe volatil dont l'odeur vireuse est très-manifeste dans l'eau distillée et l'alcoolat d'opium ; jusqu'à présent on n'a pu l'isoler ; il est, du reste, d'une innocuité complète.

En résumé, il y a dix bases organiques :

— *Morphine, codéine, narcotine, thébaine ou paramorphine, pseudomorphine, porphyroxine, narcéine, papavérine, opianine, métamorphine.*

— Plusieurs acides : acide méconique, acide sulfurique, résine, huile grasse acide, acide brun extractif, quelquefois acide acétique.

—Des substances neutres non azotées : méconine, glucose, matières gommeuses et extractives ; du caoutchouc, des sels de chaux et de magnésie, etc.

J'ai réuni, dans le tableau suivant, les caractères distinctifs des principaux alcaloïdes, la quantité moyenne que les bons opiums en contiennent, et leurs points de solubilité dans les dissolvants les plus employés en pharmacie.

(Voir le tableau ci-contre.)

	Noms des principaux ALCALOÏDES de l'opium.	Morphine	Narcotine	Codéine	Narcéine *	Thébaïne ou Paramorphine	Papavérine	Pseudo-Morphine	Porphyroxine
	AUTEURS DE LEUR DÉCOUVERTE	SERTUERNER, 1817.	DEROSNE, 1803.	ROBIQUET, 1833.	PELLETIER, 1832.	THIBOUMERY.	MERCK, 1850.	PELLETIER, 1832.	MERCK.
	Rotation chimique	$C^{34}H^{19}AzO^{6} + 2 Aq$	$C^{46}H^{25}AzO^{14}$	$C^{35}H^{21}AzO^{5} + 2 Aq$	$C^{46}H^{29}AzO^{18}$	$C^{38}H^{21}AzO^{6}$	$C^{40}H^{21}AzO^{8}$	»	»
SOLUBILITÉ	dans l'eau	froide : $\frac{1}{1000}$ bouillante : $\frac{1}{500}$	froide : presque nulle bouillante : $\frac{1}{7000}$	froide : $\frac{1}{80}$ bouillante : $\frac{1}{17}$	froide : $\frac{1}{1000}$ bouillante : $\frac{1}{40}$	insoluble	insoluble	»	insoluble
	dans l'alcool	absolu bouillant : $\frac{1}{13}$ — froid : $\frac{0,10}{13}$ à 90° bouillant : $\frac{1}{40}$ — froid : $\frac{0,10}{40}$	absolu bouillant : $\frac{1}{24}$ — froid : $\frac{1}{60}$	très-soluble	absolu { bouillant : $\frac{1}{60}$, froid : nulle à 60°.. { bouillant : $\frac{1}{10}$, froid : nulle	très-soluble	peu soluble	presque insoluble	assez soluble
	dans l'éther	presque nulle	froid : $\frac{0,150}{100}$ bouillant : $\frac{1}{30}$	très-soluble	insoluble	soluble	peu soluble	presque insoluble	assez soluble
	dans le chloroforme	bouillant : $\frac{0,25}{100}$ froid : $\frac{0,125}{100}$	froid : $\frac{50}{100}$	froid : $\frac{1}{10}$	insoluble	très-soluble	très-soluble	»	très-soluble
	dans la glycérine	$\frac{0,45}{100}$	insoluble	très-soluble	bouillante : en toutes proportions froide : $\frac{1}{120}$	insoluble	insoluble	»	peu soluble
	dans la potasse caustique	à froid : $\frac{1}{2}$	insoluble	presque insoluble	presque insoluble	insoluble	insoluble	soluble	insoluble
RÉACTIFS.	avec l'acide azotique	color. rouge	color. jaune pâle	color. jaune pâle	légère color. rougeâtre	color. jaune pâle	color. jaune pâle	»	color. rouge brun
	avec l'acide sulfurique	»	color. jaune	légère coloration bleu sale	color. verdâtre	color. rouge de sang	belle coloration violette	»	color. rouge pourpre
	avec les sels ferriques	Color. bleue : il se fait un sel de morphine et du morphite de fer. (PELLETIER.)	»	»	»	»	»	color. bleu sale	teinte noirâtre
	avec l'acide iodique	Color. rouge brun : l'iode est mis en liberté ; aussi, en délayant d'abord l'acide iodique avec un peu d'empois d'amidon, on a une color. bleue. Ce réactif, très-sensible et spécial pour la morphine, est dû à SERULLAS.	»	»	»	»	»	»	»
	QUANTITÉ MOYENNE CONTENUE DANS LES BONS OPIUMS	jusqu'à 20 %	de 3 à 7 % *N.-B.* — Pelletier n'en a pas trouvé dans l'opium indigène récolté par le général Lamarque.	de 0,20 à 0,70 %	de 0,10 à 0,20 %	de 0,10 à 0,20 %	doses très-faibles	manque dans beaucoup d'opiums	trouvée seulement dans un opium du Bengale

* M. P. Vigier a eu l'obligeance de me laisser prendre, dans un travail qu'il fait en ce moment sur la Narcéine, les points de solubilité exacts de ce corps dans les divers dissolvants.

CHAPITRE II.

DES CAUSES DE LA QUANTITÉ VARIABLE DE MORPHINE DANS LES OPIUMS.

C'est dans le péricarpe de la capsule de pavot que la morphine se trouve en presque totalité; le reste de la plante n'en contient que des quantités excessivement faibles; elle manque complétement dans les semences qui servent d'aliments dans beaucoup de pays, et pour l'extraction de l'*huile d'œillette* (*olietto*, petite huile.)

La richesse en morphine des divers opiums est bien différente : on en a retiré jusqu'à 22 p. % d'un opium indigène; dans d'autres opiums, au contraire, l'analyse chimique n'a pu en décéler que des traces. Voici les principales causes de ces variations:

1° *L'époque de la récolte.* — Le pavot, comme beaucoup de plantes dangereuses, ne possède point de propriétés toxiques avant sa complète croissance, et, alors, il est même comestible dans quelques contrées, comme l'assure Tournefort. Quand la maturité des graines est achevée, le péricarpe se dessèche rapidement et les alcaloïdes qu'il contenait s'altèrent en grande partie. Ceci nous explique la grande diversité d'action des capsules sèches de pavots et la richesse en alcaloïdes si différente des préparations pharmaceutiques dont elles sont la base. Pour avoir un opium riche, il faudra donc faire la récolte de celui-ci sur des capsules qui sont sur le point d'atteindre leur maturité, c'est-à-dire quelques jours après la chute des pétales; dans les pays chauds, c'est en général de la mi-juillet à la mi-août.

2° *Le climat.* — Les pays sans brouillards, comme Emide et Guiriz (Asie-Mineure) donnent le meilleur opium. Une saison pluvieuse est très-nuisible à la récolte, une partie du suc, liquéfié par les pluies, tombant à terre quand on fait les incisions (1).

(1) Charkauy, thèse de l'Ecole de pharmacie, 1856.

3° *La culture.* — Les pavots doivent être plantés à une distance de 30 centimètres environ, et arrosés souvent; ils atteignent alors un mètre de hauteur et chaque pied porte jusqu'à trente-cinq têtes de pavots. Ces plantes rendent d'autant moins d'opium qu'elles sont cultivées plus longtemps dans un même terrain; d'un autre côté, la terre qui a nourri des pavots est impropre pendant longtemps à toute autre culture; voilà peut-être une des raisons qui paralyseront l'essor de la culture de l'opium indigène.

4° *La plante employée.* — Toutes les variétés du pavot blanc ont été cultivées. D'après M. Aubergier, le *pavot blanc à tête longue* donne un suc plus riche en morphine que le *papaver album depressum*. Le *papaver rheas* (*pavot pourpre*) lui a fourni jusqu'à 11 p. °/₀ de morphine. Le *pavot blanc à graine noire* ou *pavot-œillette*, cultivé dans le Nord pour sa graine, à la coque très-mince, mais son suc contient jusqu'à 17 p. °/₀ de morphine.

5° *L'heure à laquelle se fait la récolte.* — Pour avoir de belles *mère-gouttes*, appelées *aphium* par les Turcs (du nom d'une ville de l'Asie-Mineure, Alphium-Kara-Hissar), *gobaar* par Kœmpfer, l'incision doit être faite la veille au soir, la fraîcheur de la nuit facilitant l'exsudation des sucs.

6° *La manière dont la récolte se fait.* — D'après Dioscorides, les gouttes sont recueillies avec le doigt dans une coquille. — Kœmpfer parle d'un couteau à cinq lames qui permet de multiplier rapidement le nombre des incisions, sans crainte de pénétrer dans l'intérieur de la capsule; les gouttes sont recueilies avec une râcloire et reçues dans un vase suspendu à la ceinture de l'opérateur.

Plus récemment, Réveil avait proposé une petite éponge fine qui pompait facilement les gouttes exsudées.

7° *Le travail qu'on fait subir à l'opium pour lui donner une forme commerciale.* — Belon, plus tard Olivier, conseillent tout simplement de réunir les larmes recueillies. La texture grenue que l'opium a dans cette circonstance est une garantie de pureté, car les falsifications sont alors plus difficiles. Nos deux meilleurs opiums commerciaux ont cette composition :

1° *L'opium de Smyrne*, dont les pains, très-mous, sont recouverts

de semences de rumex et ne présentent que quelques restes des feuilles de pavots dans lesquelles les larmes ont été recueillies.

2° *L'opium de Constantinople*, qui ne diffère guère du précédent ; cependant les semences de rumex sont moins abondantes ; la feuille de pavot, au contraire, se voit presque en totalité.

D'après Dioscorides, Kempfer, etc., les larmes récoltées sont pilées avec un peu d'eau ; Charles Texier prétend que les paysans remplacent souvent cette eau par la salive afin d'obtenir un produit de meilleure conservation. Les opiums ainsi obtenus ont une homogénéité qui permet plus facilement l'addition de substances étrangères. Dans cette catégorie figurent trois opiums dont les caractères extérieurs sont bien différents :

1° *L'opium d'Egypte*. — Les pains ont la forme d'un disque aplati, de 0 m 08 de diamètre : leur extérieur est très-propre et présente à peine quelques vestiges de feuilles de pavot.

2° *L'opium de Perse*, si facile à reconnaître sous sa forme de cylindres allongés de 0 m 10 de longueur et de 0m 01 de diamètre ; ces bâtons, du poids de 20 grammes environ sont enveloppés d'un papier lustré, maintenu avec un fil de coton.

3° *L'opium de l'Inde*, comprenant de nombreuses variétés qui viennent de Malwa, de Patna, de Bénarès, etc. Les pains, de grosseur très-variable, sont souvent entourés d'une enveloppe épaisse de pétales de coquelicots. (1)

8° *L'ancienneté d'un opium.* — M. Guibourt a constaté que l'opium perdait avec le temps une petite quantité de morphine.

9° *La chaleur à laquelle on aurait pu le soumettre.* — M. Réveil a démontré (2) qu'un opium vers 105° commençait à perdre un peu de morphine ; cette déperdition augmente rapidement avec l'élévation de température. Un opium titré à 10 p. °/₀ ne lui en a plus donné que 7 à 160°, 6 à 180°, 4 à 250°, 2 à 300° ; enfin, à 350°, la morphine était complétement détruite.

Aussi l'auteur attribue-t-il les effets physiologiques produits chez ceux

(1) Guibourt. — Histoire naturelle des drogues simples.

(2) Thèse de l'Ecole de médecine, 1856.

qui fument l'opium à l'oxyde de carbone, gaz qu'il a obtenu en très-grande quantité dans un petit appareil imitant la pipe du fumeur d'opium ; d'ailleurs cette fumée a une odeur douce et une saveur de noisette qui ne rappellent nullement l'amertume de la morphine. On sait, du reste, que les fumeurs se contentent souvent d'avaler une seule bouffée, c'est-à-dire le résultat de la combustion d'un grain d'opium ; or, cette dose représente seulement 0,0005 de morphine, en supposant l'opium à 1 p. °/₀, ce qui est le cas le plus ordinaire. La meilleure preuve que tous ces effets ne peuvent être attribués à la morphine, c'est que cet alcaloïde, de même que tous ceux de l'opium, n'est pas volatil. En effet, quand la morphine se déshydrate, l'eau qui s'échappe projette, il est vrai, quelques molécules de cet alcaloïde ; mais c'est une projection et non une volatilisation.

10° *Les substances étrangères ajoutées à l'opium.* — Ces additions se font soit dans le but de fraude, soit pour approprier l'opium à certains usages particuliers.

La nature même de l'opium et sa cherté expliquent les nombreuses falsifications dont cette subtance a été l'objet. Que n'a-t-on pas ajouté à ce précieux médicament pour en diminuer la valeur ? On a même vu dans le commerce des opiums dépourvus totalement de morphine.

L'opium destiné aux fumeurs subit une préparation : on le torréfie d'abord légèrement ; puis on en fait un extrait aqueux très-mou, et, dans cet état, il est mélangé à des feuilles de tabac et de bétel ; aussi l'opium à fumer ne contient-il guère plus de 1 à 2 p. 0/0 de morphine.

CHAPITRE III.

DE LA MORPHIMÉTRIE

Bien des procédés ont été proposés pour doser la morphine ; évidemment ce sont autant de moyens qui peuvent servir à la préparation de cet alcaloïde.

On pense généralement que la morphine est combinée dans l'opium à l'acide méconique ; une très-petite partie seulement de cet alcaloïde est saturée par l'acide sulfurique.

Ce méconate se décompose facilement en présence des bases énergiques ; aussi la potasse, la soude, la chaux, la magnésie, l'ammoniaque ont-ils été employés successivement afin de mettre la morphine en liberté.

Le procédé de la *pharmacie d'Édimbourg* consiste à décomposer à l'ébullition une solution aqueuse de l'opium par le carbonate de soude.

(M. *Merck* a donné un procédé qui repose aussi sur l'emploi du carbonate de soude ; il ajoutait ce sel dans une solution alcoolique d'opium et évaporait à siccité.)

Thiboumèry dissout l'opium dans l'eau ; puis il ajoute de l'ammoniaque dans la solution bouillante ; dans ce cas, un excès d'alcali est nécessaire pour précipiter à froid les sels doubles d'ammoniaque et de morphine qui se sont formés à la faveur de l'ébullition.

Payen et *Couerbe* font bouillir la solution aqueuse d'opium avec un lait de chaux.

Dans le procédé *Wittstock*, l'opium est épuisé par l'eau acidulée avec l'acide chlorhydrique. On ajoute à la solution un peu de chlorure de sodium pour précipiter la narcotine et les matières résineuses ; la liqueur filtrée est ensuite additionnée d'ammoniaque.

Procédé de M. Guillermond.

Il épuise à froid 15 grammes d'opium par 100 grammes d'alcool à 70° ; puis il ajoute cette solution dans un flacon contenant, pesés d'avance, 4 grammes d'ammoniaque. Au bout de 12 heures, on a un dépôt cristallin composé presque complétement de morphine et de narcotine.

Dans ce procédé, l'ammoniaque ne fait naître aucun trouble dans la liqueur ; l'alcool retient en dissolution la matière résineuse, et facilite la précipitation lente des alcaloïdes, qui, par ce fait même, prennent une forme cristalline très-bien déterminée. Quand, au contraire, le dissolvant de l'opium est l'eau, on a avec l'ammoniaque *immédiatement* un précipité amorphe composé de morphine, d'un peu de narcotine et de matières résineuses.

Ce procédé donne sans contredit les meilleures résultats, surtout depuis les modifications qu'on lui a fait subir.

Douze heures ne sont pas suffisantes à la précipitation complète des alcaloïdes; il faut attendre quarante-huit heures, et encore, doit-on tenir compte de ce qui peut se précipiter par la suite, bien que la quantité en soit excessivement faible. (Soubeiran.)

M. Réveil conseille d'essayer sur une partie de la solution opiacée la quantité d'ammoniaque à employer; cet quantité doit effectivement varier avec l'état d'acidité de la liqueur. Au lieu de 15 grammes d'opium, il en prend 20, et, dans le quart de la solution (qui représente par conséquent 5 grammes d'opium), il ajoute de l'ammoniaque goutte à goutte à l'aide d'une burette graduée par dixième de centimètre cube. En triplant la dose d'ammoniaque employée, on a la quantité d'alcali nécessaire pour saturer le reste de la solution (qui représente 15 grammes d'opium.)

Il ne faut pas s'en tenir à la neutralisation exacte de la liqueur ; on doit ajouter un léger excès d'alcali *sensible à l'odorat*. Cet excès est nécessaire ; sans cela, la morphine se précipite en partie à l'état de sous-méconate. (Guibourt.)

La même chose a lieu quand on ajoute l'ammoniaque goutte à

goutte dans la solution opiacée, au lieu de verser celle-ci sur l'ammoniaque, comme le recommande M. Guillermond.

Le précipité obtenu doit être lavé à l'eau distillée, afin de dissoudre le méconate d'ammoniaque dont les cristaux s'ajoutent quelquefois à ceux de la morphine, en quantité plus ou moins grande, suivant la marche de l'opération.

Il reste alors un mélange de morphine et narcotine dont les cristaux sont très-faciles à distinguer.

Ceux de narcotine ont la forme de longues aiguilles soyeuses très-légères ; la morphine, au contraire, est cristallisée en gros prismes rectangulaires terminés par des bizeaux ; ceux-ci sont rougis par les matières résineuses de l'opium.

Cet inconvénient n'existe pas dans le procédé suivant :

Procédé de M. Fordoz.

Il dissout 15 grammes d'opium dans 85 grammes d'eau distillée ; après avoir essayé sur un tiers de la liqueur la quantité d'ammoniaque à employer, il étend les deux autres tiers de leur volume d'alcool et verse cette solution dans un flacon contenant le poids d'alcali nécessaire à la précipation. La morphine ne tarde pas à se précipiter en cristaux dont la blancheur ne nécessite pas une purification. Elle est mélangée de narcotine (comme dans le procédé Guillermond), mais en moins grande quantité.

Séparation de la morphine et de la narcotine.

Guillermond place le mélange des deux alcaloïdes dans une petite capsule qu'il plonge dans l'eau ; les cristaux de narcotine surnagent et ceux de morphine restent au fond de la capsule. Souvent ces alcaloïdes se précipitent en cristaux moins distincts, et alors ce moyen n'est plus suffisant pour les séparer.

Robiquet lave le précipité à l'éther ; mais il faut employer une grande quantité de ce dissolvant, et encore n'arrive-t-on qu'après de nombreux lavages à enlever complétement toute la narcotine.

Pelletier se sert de l'acide acétique *faible* qui dissout la morphine

sans attaquer la narcotine : ce procédé est défectueux, car l'acide acétique, même très-étendu d'eau, dissout un peu de narcotine.

M. de Vry traite le mélange cristallin par une solution de sulfate de cuivre. La morphine seule entre en dissolution à l'état de sulfate. On filtre ; puis on fait passer dans la liqueur un courant d'hydrogène sulfuré pour précipiter le cuivre qu'elle contient ; il reste alors, après filtration, une solution de sulfate de morphine dont on retire l'alcaloïde par l'addition d'ammoniaque.

M. Berthemot opère la séparation à l'aide d'une solution de potasse au $\frac{1}{20}$ qui dissout seulement la morphine ; on peut retirer cet alcaloïde de la solution potassique en saturant exactement celle-ci par l'acide acétique faible.

Plusieurs autres moyens ont été encore employés.

On dissout les alcaloïdes dans l'acide chlorhydrique dilué ; par évaporation de la liqueur, le chlorhydrate de morphine seul cristallise. Ou bien, on ajoute un excès de potasse dans la solution chlorhydrique ; la narcotine seule reste indissoute sous forme d'un précipité caillebotté.

On se rappelle que Wittstock, dans son procédé de dosage de la morphine, se débarrassait de la narcotine à l'aide du chlorure de sodium.

M. Fordoz lave les cristaux avec un mélange à parties égales de chloroforme et d'éther.

L'emploi du chloroforme donne de très-bons résultats ; sa volatilité, son pouvoir dissolvant, presque nul pour la morphine, considérable, au contraire, pour la narcotine (50 p. 0/0) permettent d'opérer très-rapidement et avec la plus grande exactitude. J'ai préféré, dans mes expériences, l'employer sans le mélanger avec l'éther ; l'opération offre tout autant de rapidité ; quelques grammes de chloroforme suffisent pour enlever complétement toute la narcotine contenue dans le précipité, et, si de nombreux essais nécessitaient l'emploi d'une grande quantité de ce dissolvant, on le recueillerait ensuite très-facilement par une simple distillation,

Il ne faut pas considérer comme morphine pure tout ce qui résiste à

l'action dissolvante du chloroforme ; car l'opium contient souvent des sels de chaux et de magnésie dont les bases se précipitent avec la morphine par l'addition d'ammoniaque : le méconate acide de chaux se précipite aussi, en présence de cet alcali, à l'état de méconate neutre insoluble dans l'eau (Guibourt). Pour éviter toutes les chances d'erreur, il est indispensable de dissoudre le précipité dans l'alcool bouillant ; on filtre et on évapore au bain-marie ; le résidu est de la morphine parfaitement pure.

En appliquant tous ces procédés à l'analyse d'un même échantillon d'opium, il est facile de s'assurer que ceux dans lesquels l'ammoniaque est employée pour précipiter la morphine, donnent les meilleurs résultats; en effet, cet alcali dissout une très-faible quantité de morphine (0,05 pour 10 grammes de solution ammoniacale), et l'excès de cette base, en se volatilisant, abandonne le peu d'alcaloïde qui avait été entraîné en dissolution.

Le procédé Guillermond étant celui avec lequel j'ai toujours obtenu la plus grande quantité de morphine, j'en ai fait l'application au titrage des préparations opiacées en le modifiant convenablement.

Voici, en résumé, les diverses phases de l'opération :

1° On dissout 15 grammes d'opium dans 100 grammes environ d'alcool à 70° et on filtre ;

2° On essaye sur le tiers de cette solution la quantité d'ammoniaque à employer, puis on verse les deux autres tiers dans un flacon où l'on a pesé d'avance l'alcali dont la dose a été calculée.

3° Le dépôt obtenu au bout de quarante-huit heures est lavé à l'eau distillée, puis séché.

4° Le précipité est ensuite lavé avec quelques grammes de chloroforme ; la diminution de poids indique la dose de narcotine.

5° Enfin, on dissout ce précipité dans de l'alcool bouillant , puis on filtre, et on évapore la liqueur au bain-marie. Le résidu est de la morphine pure ; il ne faut pas oublier que son poids correspond à 10 grammes d'opium.

Si on avait uniquement pour but de préparer la morphine, on emploierait avec avantage le procédé de M. Fordoz, Cependant le Codex,

pour obtenir cet alcaloïde, suit la formule indiquée par Roberston, qui permet d'obtenir aussi très-facilement la codéine.

Procédé Roberston modifié par Grégory et Robiquet.

La solution aqueuse d'opium est additionnée de chlorure de calcium ; une double décomposition a lieu, du méconate de chaux se précipite et la liqueur retient en dissolution un chlorhydrate double de morphine et de codéine ; c'est le *sel de Grégory* qui cristallise par l'évaporation de la solution.

Ce sel, purifié par cristallisation, est ensuite dissout dans l'eau. On ajoute alors de l'ammoniaque qui précipite la morphine.

Pour obtenir la codéine, on évapore l'eau mère dans laquelle les chlorhydrates de codéine et d'ammoniaque sont en dissolution : le chlorhydrate de codéine seul cristallise. Ce sel, traité par une solution concentrée de potasse caustique, abandonne la codéine qu'on obtient cristallisée par solution dans l'éther.

Le chlorhydrate de codéine renferme de petites quantités de morphine qui restent en dissolution dans la potasse ; aussi le procédé de Roberston donne-t-il des résultats toujours trop faibles quand on le fait servir au dosage de la morphine.

CHAPITRE IV.

DE L'ÉTAT DE LA NARCOTINE DANS L'OPIUM.

Lorsqu'on traite un opium par l'éther, ce liquide donne, en s'évaporant, des cristaux de narcotine ; cette expérience a fait supposer qu'une partie de cet alcaloïde n'existait pas à l'état salin dans l'opium.

Afin de doser la quantité de cette narcotine à l'état libre dans un opium dont je connaissais la richesse en morphine, j'en ai pris quatre échantillons : l'un a été traité par l'éther, l'autre par l'essence de térébenthine, le troisième par le chloroforme, et le dernier par l'alcool absolu. Le résidu de chaque opération a ensuite été soumis au procédé de dosage de la morphine de M. Guillermond. J'ai bien obtenu toute la morphine sur laquelle je comptais, mais pas de narcotine : les lavages avaient donc complétement débarrassé l'opium de cet alcaloïde.

Ce résultat, d'après l'hypothèse précédente, m'autorisait à penser que toute la narcotine se trouve dans l'opium à l'état de liberté. Mais cette conclusion est fausse ; car on ne peut nier, tout au moins, qu'une partie de cet alcaloïde existe à l'état salin. En effet, la narcotine qu'on obtient mélangée à la morphine quand on précipite une solution aqueuse ou alcoolique d'opium par l'ammoniaque, est à l'état de sel aussi bien que la morphine.

Du reste, comment expliquer la présence d'un corps jouant le rôle de base dans un produit comme l'opium dont les solutions ont une acidité franchement prononcée ? Nst-il pas plus rationnel de supposer que la narcotine, sans faire exception à la règle générale des alcaloïdes, se trouve tout entière dans l'opium à l'état de sel, et que celui-ci, de même que tous les sels de narcotine préparés artificiellement, se décompose avec la plus grande facilité. On explique ainsi très-facilement tous les faits relatifs à l'histoire chimique de ce corps.

Le sel naturel de narcotine se décompose complétement avec l'éther,

l'essence de térébenthine, le chloroforme, l'alcool absolu et en général tous les bons dissolvants de la narcotine ; l'alcaloïde mis en liberté reste dissous dans ces liquides.

La décomposition de ce sel n'est que partielle avec l'eau pure, le vinaigre distillé, l'alcool étendu, etc. En effet, ces liqueurs, après avoir épuisé l'opium, tiennent en dissolution une partie seulement du sel de narcotine, dont on peut mettre en liberté la base par l'ammoniaque ; quant à la partie non dissoute, on la retrouve décomposée dans le marc d'opium.

L'eau dissout une moins grande quantité de sel que l'alcool. Effectivement, en analysant un même échantillon d'opium comparativement par le procédé de M Guillermond et de celui de M. Fordoz, j'ai obtenu les résultats suivants :

AVEC 10 GRAMMES D'OPIUM

PROCÉDÉ	MORPHINE	NARCOTINE
Guillermond	1gr,15	0gr,22
Fordoz	1gr,00	0gr,05

Réciproqnement, un résidu d'opium épuisé par l'eau est plus riche en narcotine que celui provenant d'un opium épuisé par l'alcool, ainsi qu'on peut s'en convaincre en traitant ces résidus par l'éther.

Dans un extrait aqueux d'opium (non repris par l'eau), le sel de narcotine qui a été entraîné en dissolution ne peut plus se redissoudre dans l'eau distillée ; celle-ci, en effet, le décompose presque complétement. Aussi, quand on reprend par l'eau cet extrait thébaïque, a-t-on pour résidu un mélange composé principalement de narcotine et de la matière résineuse de l'opium, qui est probablement l'acide saturant cette base. (On se rappelle que c'est en traitant ce résidu par l'alcool bouillant que Derosne a découvert la narcotine). Si, au lieu d'eau, on se

servait d'alcool à 70° pour redissoudre cet extrait, la solution se ferait *sans résidu*, et l'addition d'ammoniaque dans cette liqueur alcoolique donnerait lieu à un précipité contenant toute la narcotine qui s'y trouvait. Le sel de narcotine n'est donc par décomposé dans un extrait aqueux d'opium : c'est l'addition d'eau distillée qui occasionne cette décomposition. Voici un exemple à l'appui des faits précédents. Un extrait aqueux thébaïque fait avec 10 grammes de l'opium analysé précédemment, m'a donné 0 gr. 35 de résidu insoluble dont j'ai retiré 0 gr. 04 de narcotine par l'alcool bouillant ; cet extrait repris par l'eau et analysé par le procédé indiqué à la page 29, contenait encore 0 01 de cet alcaloïde à l'état salin ; la somme de ces deux poids de narcotine est bien de 0 gr. 05, chiffre que j'avais déjà obtenu par le procédé de M. Fordoz.

Le sel de narcotine ne se dissout également qu'en partie dans le vinaigre distillé (page 33), mais il est complétement soluble dans le vin de Malaga. En effet, lorsqu'on traite un opium par ce liquide, le résidu ne contient pas de narcotine ; on retrouve celle-ci en totalité dans le vin : elle y est à l'état de sel, car l'ammoniaque la met en liberté (page 31). Outre l'alcool, les acides et les sels contenus dans ce vin, le glucose, qui s'y trouve en assez forte proportion, ne doit pas être sans importance pour la dissolution du sel de narcotine, ainsi que l'indique l'analyse suivante :

10 grammes d'un opium analysé par le procédé Guillermond m'ont donné :

Morphine, 0,92 ; narcotine, 0,24,

D'un échantillon semblable, additionné de la moitié de son poids de miel, j'ai retiré par le même procédé :

Morphine, 0,90 ; narcotine, 0,29.

Le vin de Malaga peut donc être employé avantageusement pour le dosage de cet alcaloïde.

Un autre procédé de dosage serait de traiter un opium par l'éther ou le chloroforme ; ces liquides, en s'évaporant, abandonnent la narcotine* mais celle-ci se trouve mélangée d'une matière analogue au

* La narcotine n'est obtenue cristallisée qu'avec l'éther ; sa grande solubilité dans le chloroforme empêche ce dissolvant de la laisser déposer à l'état cristallin.

caoutchouc dont on la sépare difficilement ; mieux vaut employer le premier procédé.

En résumé, tous ces faits me donnent la ferme croyance que la narcotine existe seulement à l'état salin dans l'opium. Ce sel, très-instable, se décompose complétement dans l'éther, l'essence de térébenthine, le chloroforme, etc... Sa décomposition n'est que partielle avec l'eau, le vinaigre distillé, l'alcool étendu, qui en retiennent un peu en dissolution ; il se dissout, au contraire, en totalité dans le vin de Malaga. Dans un échantillon d'opium du poids de 10 grammes, la quantité de narcotine à l'état salin entraînée en dissolution a été de :

0,40	avec le	vin de Malaga ;
0,24	—	vinaigre distilllé ;
0,22	—	alcool à 70° ;
0,05	—	eau distillée ;
0,00	—	éther, essence de térébenthine, chloroforme, etc.

CHAPITRE V.

ANALYSE DES MÉDICAMENTS OPIACÉS. — EXAMEN COMPARATIF DES DOSES DE MORPHINE QU'ILS RENFERMENT.

L'opium en nature n'est employé que sous forme de poudre, et pour préparer le laudanum de Sydenham, le laudanum de Rousseau et les gouttes noires. Tous les autres médicaments opiacés inscrits au Codex ont pour base l'extrait thébaïque.

Extrait aqueux d'opium.

Le titrage de cette préparation est très-important ; car l'opiun ne donnant jamais exactement la moitié de son poids d'extrait, celui-ci contient rarement le double de la quantité de morphine qui se trouvait dans l'opium employé. En outre, l'eau ne dissout pas complétement le méconate de morphine : l'examen comparatif des deux procédés morphimétriques de MM. Guillermond et Fordoz en donne la preuve :

Pour doser la morphine, on traite cet extrait par le procédé de M. Guillermond. Dans mes expériences, j'ai opéré sur 5 grammes que je dissolvais dans 100 grammes environ d'alcool à 70°. Voici le résultat d'une de mes analyses ;

5 grammes d'un extrait fait avec un opium contenant 9,2 0/0 de morphine, et 4 0/0 de narcotine m'ont donné 0,94 de morphine et 0,015 seulement de narcotine, malgré des lavages réitérés au chloroforme. Cet extrait, avant d'avoir été repris par l'eau, m'avait fourni la même quantité de morphine, mais il contenait 0,06 de narcotine au lieu de 0,015.

Ainsi donc, l'extrait thébaïque est presque complétement privé de narcotine, par le fait même de sa bonne préparation. En calculant approximativement la quantité des autres alcaloïdes contenus dans l'extrait thébaïque, j'ai obtenu les chiffres suivants, que j'ai rapportés au

poids de 5 centigrammes, dose qoi est souvent ordonnée dans la pratique médicale :

0,05 d'extrait theb. contiennent environ :	0,01 morphine
	0,0001 narcotine
	0,0004 codéine
	0,0002 thébaïne
	0,0003 narcéine

Donc, dans cette préparation, la narcotine et les autres alcaloïdes de l'opium s'y trouvent en quantité bien minime relativement à la morphine.

Autrefois, on préparait un *extrait d'opium sans narcotine* en lavant l'extrait aqueux ordinaire avec de l'éther, ou bien en le pilant à chaud avec de la résine, et le reprenant ensuite par l'eau : c'était bien compliquer les opérations pour enlever une dose de narcotine réellement insignifiante.

L'*extrait hydro-alcoolique d'opium* des anciennes pharmacopées contenait une dose assez forte de narcotine ; ainsi, j'ai trouvé dans 5 grammes d'un extrait hydro-alooolique fait avec l'opium précédent 0 gr. 25 de cet alcaloïde.

Laudanum de Sydenham.

Le procédé qui m'a le mieux réussi pour le dosage de la morphine dans cette préparation consiste à évaporer ce liquide au bain-marie à l'état d'extrait, et de traiter ensuite celui-ci comme un opium ordinaire par le procédé Guillermond.

Dans mes analyses, j'ai opéré sur 80 grammes de laudanum de Sydenham (représentant 10 grammes d'opium). Cette dose donne, en moyenne, 18 grammes d'extrait.

Celui-ci entrant en dissolution complétement dans l'alcool à 70°, il est nécessaire de porter la dose de ce dissolvant à 150 grammes, car une quantité moindre, rendant la liqueur très-dense, demanderait un temps assez long pour achever l'expérience. Le précipité qu'on obtient est très-volumineux à cause de la grande quantité de narcotine qui se précipite en légers cristaux soyeux.

J'ai fait plusieurs expériences dans le but d'étudier si le safran, la cannelle ou le girofle modifiaient l'action dissolvante du vin de Malaga sur l'opium. Voici les résultats que j'ai obtenus en me servant d'un opium qui contenait 1,15 de morphine et 0,43 de narcotine (pour 10 grammes).

EXPÉRIENCES.	NOMS DES SUBSTANCES MISES EN CONTACT DANS LES PROPORTIONS INDIQUÉES PAR LE CODEX.	MORPHINE.	NARCOTINE.
1re	Vin de Malaga et opium..............	1.00	0.32
2me	Vin de Malaga, opium et safran.........	1.00	0.30
3me	Vin de Malaga, opium et cannelle.......	0.95	0.37
4me	Vin de Malaga, opium et girofle.........	0.98	0.38
5me	Vin de Malaga, opium, cannelle, safran, girofle, c'est-à-dire laudanum Sydenham du Codex................................	0.89	0.35
6me	Les substances précédentes, le vin de Malaga ayant été remplacées par un eau alcoolisée à 20 0/0........................	0.95	0.12

Ainsi donc, dans un laudanum de Sydenham récemment préparé, la morphine et la narcotine de l'opium se trouvent dissoutes presque en totalité; le safran, la cannelle ou le girofle ne modifient pas sensiblement ce résultat. Mais cette préparation s'altère beaucoup avec le temps. Il n'y a pas lieu de s'en étonner; car, quelle que soit la richesse alcoolique du vin de Malaga, elle est bien insuffisante pour conserver longtemps sans altération l'énorme quantité de principes qui s'y trouvent dissous; il est

possible aussi que les principes astringents de la cannelle et du girofle précipitent une partie des alcaloïdes à l'état de tannate insoluble. Il se forme promptement dans ce liquide un dépôt jaunâtre dont la quantité va toujours en augmentant; ce dépôt est composé en partie de la matière colorante du safran (*polychroïte*) qui s'est séparée de l'huile volatile avec laquelle elle était unie. (Henry.) — M. Bihot y a trouvé une grande quantité de narcotine.

N. B. La faible dose de narcotine obtenue dans la sixième expérience ne doit pas surpendre, si on se rappelle, que l'eau même légèrement alcoolisée et le vin de Malaga ont pour le sel naturel de narcotine une action dissolvante bien différente.

Laudanum de Rousseau.

Le nouveau Codex a simplifié la préparation en supprimant les trois distillations successives qu'on devait faire afin d'obtenir les *gouttes blanches de l'abbé Rousseau.*

Dans ce médicament, l'opium se trouve longtemps en contact avec de l'eau miellée, et ce n'est que par les progrès de la fermentation que cette substance a pour dissolvant un liquide dont la richesse alcoolique va toujours croissant. Pour savoir si l'eau miellée avait une action dissolvante spéciale, si cette action était modifiée par la formation de l'alcool et de l'acide carbonique en présence de l'opium, j'ai fait un laudanum de Rousseau, en supposant la fermentation achevée, c'est-à-dire en remplaçant la levûre de bière et le miel par la quantité d'alcool qu'ils engendrent ; j'ai ensuite analysé ce laudanum, ainsi que celui que j'avais obtenu en suivant exactement la formule du Codex, par un procédé analogue aux précédents : quarante grammes de chaque laudanum (c'est-à-dire la quantité correspondant à 10 grammes d'opium) ont été évaporés en consistance d'extrait : ceux-ci ont été ensuite analysés par le procédé Guillermond. J'avais employé le même opium que précédemment (contenant pour 10 grammes 1,15 de morphine et 0,43 de narcotine).

Voici les quantités obtenues :

LAUD ROUSSEAU	MORPHINE.	NARCOTINE.
Normal................	0.74	0.18
Sans fermentation.......	0.85	0.07

Cette préparation contient un peu moins de méconate de morphine que la précédente, parce que l'opium a un dissolvant moins alcoolique que dans le laudanum de Sydenham. En effet, le vin de Malaga renferme jusqu'à 18 et 20 0/0 d'alcool, tandis qu'il y en a seulement 4 0/0 dans la solution opiacée du laudanum de Rousseau. lorsque la fermentation est achevée.

La grande quantité de narcotine qui se trouve dans le laudanum de Rousseau normal peut être attribuée à deux causes principales : 1° la présence du miel dont une partie échappe toujours à la décomposition ; 2° la formation d'un peu d'acide acétique occasionnée par la suroxydation d'une partie de l'alcool, ce qui arrive toujours quand la marche de la fermentation n'est pas bien régulière.

Lorsque la préparation est achevée, le laudanum de Rousseau a une richesse alcoolique de 20 0/0; il est d'une meilleure conservation que le laudanum de Sydenham.

Gouttes noires.

Dans ce médicament, l'opium a pour dissolvant le vinaigre distillé ; celui-ci entraîne en dissolution une grande partie de la narcotine de l'opium ; 20 grammes de cette préparation (correspondant à 10 grammes d'opium) évaporés à l'état d'extrait et analysés, comme précédemment m'ont donné :

Morphine 0.78 ; narcotine 0.19

Quand cette liqueur est récemment préparée, elle contient donc à peu près la même quantité d'alcaloïdes qu'on en trouve dans le laudanum de Rousseau.

Le laudanum de Sydenham, celui de Rousseau, et les gouttes noires sont les seuls médicaments opiacés qui contiennent la narcotine en assez grande proportion. D'après la dose d'opium qui a servi à les préparer, un gramme laudanum de Sydenham équivaut à 0 gr. 50 de laudanum de Rousseau et 0,25 de gouttes noires. En recherchant dans ces quantités, qui sont d'un usage journalier dans la pharmacie, le poids de narcotine qui s'y trouve, on obtient les chiffres suivants :

1 gr. laudanum Sydenham contient...	0 gr.	005	narcotine
0,50 laudanum Rousseau...........	0	0025	id.
0,25 gouttes noires............ ...	0	0025	id.

Pour un même poids d'opium, le laudanum de Sydenham contient donc le double de narcotine que chacune des deux autres liqueurs.

J'ai apporté tous mes soins à l'analyse de ces préparations, non point pour les blâmer, mais parce que leur emploi journalier en pharmacie me semblait réclamer une étude approfondie.

La thérapeutique s'est souvent préoccupée d'enlever la narcotine aux médicaments opiacés. Je rappellerai à ce sujet le résultat des beaux travaux de M. Claude Bernard sur les effets physiologiques des alcaloïdes de l'opium ; la narcotine y est notée comme étant très convulsivante.

Il y a trois propriétés principales dans les alcaloïdes de l'opium :

« 1° *Action soporifique* : narcéine, morphine, codéine ; cette action est nulle dans la thébaïne, la papavérine, la narcotine.

2° *Action excitante ou convulsivante* : thébaïne, papavérine, narcotine, codéine, morphine, narcéine.

3° *Action toxique* : thébaïne, codéine, papavérine, narcéine, morphine, narcotine. »

Si, plus tard, ces conclusions engageaient à débarrasser les trois préparations précédentes de la narcotine qu'elles contiennent, un moyen facile serait de remplacer l'opium brut par la moitié de son poids d'extrait thébaïque ; on aurait toujours la même quantité de sel de morphine et la narcotine s'y trouverait en si faible dose qu'elle n'aurait plus

qu'une importance très-secondaire, comme la codéine, la narcéine, etc. De cette manière, tout en respectant ces vieilles formules consacrées par l'usage, on leur apporterait une importante amélioration.

Teinture thébaïque.

C'est une dissolution d'une partie d'extrait aqueux d'opium dans 12 parties d'alcool à 60°. L'extrait se dissout complétement dans cet alcool dilué et c'est, à mon avis, la meilleure préparation opiacée liquide que nous possédions. Ce médicament, est d'une conservation parfaite; il suffit, pour s'en convaincre, d'ajouter quelques gouttes d'ammoniaque dans 60 grammes de cette teinture, fût-elle même préparée depuis longtemps; au bout de deux jours, on obtient toute la morphine contenue dans les 5 grammes d'extrait qui avaient servi à la préparer, et je suis convaincu, que si, dans ce médicament, l'alcool était remplacé par la teinture de safran, la grande ressemblance qu'il aurait alors avec le laudanum de Sydenham ferait oublier bien promptement une préparation aussi infidèle que l'est cette dernière. Je ne doute pas, en effet, que la coloration rouge communiquée par le safran au laudanum de Sydenham ne soit la cause principale qui en ait généralisé l'emploi, en mettant en garde le pharmacien et le public contre les chances d'erreurs si graves quand il s'agit de préparations opiacées.

Les médicaments liquides, à base d'opium, sont souvent prescrits par gouttes. C'est un mode de dosage bien imparfait, car ces liqueurs ont une densité très-différente:

Le laud. de Syd. a pour densité.	1,09	il marque	12°
Le laudanum Rousseau	1,06	—	8° Baumé.
Les gouttes noires...........	1,25	—	29° —
La teinture thébaïque........	0,96	—	33° centigrades.

En outre, la grosseur des gouttes varie, non seulement d'après la plus ou moins grande fluidité du liquide, mais aussi d'après la forme du goulot de la bouteille qui le contient; à tel point, que pour le même liquide, chaque bouteille dont le goulot a une forme différente demande aussi pour le même poids un nombre de gouttes différent. La prescrip-

tion en poids de toutes ces liqueurs opiacées est le seul moyen d'assurer aux préparations magistrales un dosage exact dans toutes les pharmacies.

Voici la liste des médicaments opiacés inscrits au Codex, avec les chiffres indiquant les quantités qui contiennent le même poids de morphine à l'état de sel :

0,10 d'opium 0,05 ext. théb. 0,01 morphine	Laudanum de Sydenham	0,80
	Laudanum Rousseau	0,40
	Gouttes noires	0,20
	Teinture thébaïque	0,60
	Elixir parégorique	10,00
	Sirop d'opium et de Karabé	25,00
	Sirop diacode	100,00
	Sirop lactucarium opiacé	200,00
	Sirop pectoral du Codex	500,00
	Masse de cynoglosse Poudre de Dower	0,50
	Diascordium Thériaque	8,00
	Pâte pectorale du Codex — Lichen — Réglisse brune	200,00

1 gr. laud. syd.. 0,50 laud. Rouss.. 0,25 gouttes noires..	0,0125	morphine.
	0,0625	extr. théb.
	0,125	poudre d'opium.
	0,75	teinture thébaïque.
	12,50	élixir parégorique.
	31,25	sirop thébaïque.
	125,00	sirop diacode.
	0,625	masse de Cynoglosse et poudre de Dower.
	10,00	diascordium et thériaque.
	250,00	pâtes pectorales.

1 gr. Tre Théb.....	0,0166	morphine.
	0,0833	extr. thébaïque.
	0,1666	poudre d'opium.
	16,66	elixir parégorique.
	41,66	sirop d'opium.
	166,66	sirop diacode.
	0,833	masse de cynoglosse et poudre de Dower.
	1,33	laud. Syd.
	0,66	laud. Rousseau.
	0,33	gouttes noires.
	13,33	diascordium et thériaque.
	330,00	pâtes pectorales.
30 gr. sp. Theb.. 120 gr. sp. diacode.	0,012	morphine.
	0,06	extr. thébaïque.
	0,12	poudre thébaïque.
	12,00	elixir parégorique.
	0,60	masse de cynoglosse et poudre de Dower.
	0,96	laud. de Syd.
	0,48	laud. de Rousseau.
	0,24	gouttes noires.
	9,60	diascordium et thériaque.
	250,00	pâtes pectorales.

Pour facilité des calculs, j'ai supposé toutes les préparations faites avec un opium contenant 10 0/0 de morphine et un extrait thébaïque renfermant le 1/5 de son poids de cet alcaloïde ; je vais indiquer maintenant un moyen de réaliser cette hypothèse.

CHAPITRE VI.

MODIFICATION A FAIRE SUBIR AUX OPIUMS QUI NE CONTIENNENT PAS EXACTEMENT 10 0/0 DE MORPHINE AVANT DE LES FAIRE SERVIR A LA PRÉPARATION DES MÉDICAMENTS.

Bien des propositions ont été faites dans le but d'obtenir un opium titré exactement à 10 0/0 :

Les uns ont conseillé d'ajouter du chlordydrate de morphine aux opiums d'un titre inférieur. Ce procédé doit-être rejeté ; car cette substance est employée en nature surtout dans le but d'essayer l'action du méconate de morphine ; d'ailleurs des préparations dans lesquelles il entrerait des doses variables de méconate et de chlorhydrate de morphine ne seraient nullement comparables entre elles.

D'autres ont mélangé des opiums d'un titre différent.

N'est-il pas plus simple de faire varier la dose d'opium à employer d'après sa richesse en morphine. De cette manière, les différences qui existeront entre plusieurs préparations du même médicament faites avec des opiums à des titres divers, ne porteront pas sur la partie la plus active, le méconate de morphine, mais sur des corps dont l'énergie d'action ne peut nullement être comparée à celle du précédent : résine, caoutchouc, matière grasse, matière extractive, mucilage, etc. . . . Quant aux autres alcaloïdes, la minime quantité que l'opium en contient autorise à ne pas tenir compte des différences apportées dans leur poids par suite de cette modification.

Calculs relatifs à l'extrait d'opium. — Je suppose que 5 grammes d'extrait contiennent 0,90 de morphine au lieu d'un gramme, quantité qu'on devrait trouver si cet extrait était à 20 0/0 ; la quantité qu'il faut en prendre pour avoir un gramme de morphine est indiquée par la proportion suivante :

$$\frac{5}{X} = \frac{0,90}{1}, \text{ d'où } X = 5 \times \frac{1}{0,90}.$$

Cette formule peut-être généralisée ; car $\frac{1}{0,90}$ est le rapport constant entre la quantité de morphine qui devrait se trouver dans 5 grammes d'extrait et celle qui s'y trouve réellement. Un poids quelconque d'extrait thébaïque multiplié par cette fraction indiquera la quantité qu'il faudra en prendre pour avoir la même dose de morphine que si cet extrait était à 20 0/0. Appelons p ce poids et m la quantité de morphine contenue dans 5 grammes de cet extrait ; on a alors.

$$X = p \times \frac{1}{m}, \text{ ou plus simplement } = \frac{p}{m}.$$

La quantité de morphine contenue dans 5 grammes d'un extrait d'opium étant une fois connue, il suffira donc de diviser par ce chiffre chaque dose d'extrait à employer pour que toutes les préparations faites avec cette substance contiennent la quantité de morphine demandée par le Codex.

Voici deux applications de cette formule : 1° soit 15 grammes d'extrait thébaïque à employer dans une préparation: si cet extrait ne contient que 16,40 0/0 de morphine, (c. a. d. 0,82 pour 5 grammes), la dose à employer sera :

$$X = \frac{15}{0,82} = 18,29.$$

Si sa richesse en morphine était de 24,80 0/0 au contraire, (ou 1,24 pour 5 grammes) on aurait :

$$X = \frac{15}{1,24} = 12,09.$$

Supposons enfin, qu'il renferme exactement 20 0/0 de morphine, (c. a. d. 1 pour 5) aucune modification n'est nécessaire, ce qui est également indiqué par la formule.

$$X = \frac{15}{1} = 15.$$

2° Soit 0,05 la dose d'extrait à employer :

Avec le premier extrait on aurait :

$$X = \frac{0,05}{0,82} = 0,06$$

Avec le second :

$$X = \frac{0,05}{1,24} = 0,04$$

Enfin, avec le troisième, aucun changement ne serait nécessaire comme précédemment :

Calculs relatifs à l'opium employé en nature.

La même formule est applicable ; seulement on se sert comme diviseur du chiffre indiquaht la quantité de morphine contenue dans 10 grammes d'opium.

Ex : au lien de 72 grammes d'opium à 8,4 0/0, il sera nécessaire d'en prendoe 85,7 ; en effet :

$$X = \frac{72}{0,84} = 85,7$$

Ainsi donc, un calcul de la plus grande simplicité permettra de faire servir à la préparation des médicaments opiacés un opium quelconque dont le titre ne sera pas trop éloigné de 10 0/0. C'est alors seulement qu'on pourra établir de justes comparaisons entre la richesse en morphine des diverses préparations dont l'opium est la base.

D'ailleurs, des modifications analogues ne sont pas neuves en pharmacie. Avant de préparer l'hypochlorite de chaux liquide ou la liqueur de Labarraque, ne faut-il pas faire varier la quantité d'eau à employer suivant que le chlorure, contient plus ou moins de 0,90 litres de chlore par kilogramme. Les opiums sont, jusqu'à un certain point, comparables à beaucoup de produits employés en pharmacie (tels que le chlorure de chaux, les sels de soude, etc...), dont la valeur réelle est plus ou moins grande, d'après la quantité variable du corps qu'on y recherche.

S'il faut attacher une grande importanee à la *chlorométrie*, à l'*alcali-*

métrie, etc.., à plus forte raison doit-il en être de même pour la *morphimétrie*, d'autant plus qu'elle a été rendue très-exacte par les importantes modifications apportées au procédé Guillermond. Du reste, le dosage de la morphine est certainement un de cenx dont l'exécution est la plus facile ; on ne peut même lui reprocher d'être coûteux, car la valeur de l'opium employé est bien compensée par la quantité de morphine qu'on obtient.

CONCLUSIONS.

1° Les expériences faites sur l'opium au sujet de la narcotine autorisent à conclure que tout cet alcaloïde se trouve à l'état de sel dans cette substance.

2° Le vin de Malaga dissolvant complétement la narcotine contenue dans l'opium, cet alcaloïde existe presque en totalité dans un *laudanum de Sydenham* récemment préparé.

3° Le *laudanum de Rousseau* et les *gouttes noires* ne retiennent en dissolution que la moitié environ de la narcotine qui existe dans l'opium.

4° L'extrait thébaïque est presque complétement débarrassé de narcotine : même conclusion pour les nombreuses préparations pharmaceutiques dont il est la base.

5° Contrairement au laudanum de Sydenham, au laudanum de Rousseau et aux gouttes noires, la teinture thébaïque réunit les deux conditions les plus importantes pour un médicament :

1° Conservation parfaite ;

2° Richesse en alcaloïdes toujours constante.

En outre, étant préparée avec l'extrait aqueux d'opium, la quantité de narcotine qu'elle contient est presque nulle.

6° La prescription par gouttes des liqueurs opiacées est un mode de dosage très-peu exact.

7° Les médicaments opiacés n'étant comparables entre eux qu'à condition d'être préparés, comme le Codex le demande, avec un opium à 10 0/0 et un extrait à 20 0/0, si ces substances ne remplissaient pas ces conditions, on se conformerait facilement aux exigences du Codex, en modifiant le poids qu'on doit en employer d'après leur richesse en morphine.

Paris.-Imp. PAUL DUPONT, 45, rue de Grenelle-Saint-Honoré.

IMPRIMERIE ADMINISTRATIVE DE PAUL DUPONT
RUE DE GRENELLE-SAINT-HONORÉ, 45.